

Cambio de paradigma en la relación alcohol y salud: cuanto menos, mejor

Paradigm shift in the relationship between alcohol and health: the less, the better

RODRIGO CÓRDOBA-GARCÍA*, XISCA SUREDA**,***,****,*****,
LUIS SORDO*****,***** , ANTONI GUAL*****,***** ,*****.

* Departamento de Medicina, Facultad de Medicina. Centro de Salud Universitario Delicias Sur, Zaragoza.

** Grupo de Investigación en Salud Pública y Epidemiología, Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá, Madrid.

*** Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Escuela Graduada de Salud Pública, City University of New York, N.Y.

**** Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

***** Consorcio de Investigación Biomédica en Enfermedades Respiratorias, CIBER en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid.

***** Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil, Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

***** CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

***** Unidad de Conductas Adictivas. Hospital Clínic, Barcelona.

***** IDIBAPS, Barcelona.

***** Red de Trastornos Adictivos. I. Carlos III, Madrid.

El consumo de bebidas alcohólicas está muy arraigado en la cultura occidental y se relaciona con la mayoría de tradiciones y celebraciones. Sin embargo, este consumo no está exento de riesgos que dependen de la cantidad, frecuencia y patrón de consumo, así como de las características de la persona consumidora como edad, sexo y algunas condiciones de salud. Mientras la evidencia científica acumula pruebas de la toxicidad del alcohol, sigue existiendo una creciente presión para consumirlo. Ello obliga a las autoridades sanitarias a redefinir los límites del consumo de bajo riesgo.

El 7,4% de la población adulta española consume diariamente bebidas alcohólicas (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2019). El alcohol es una sustancia adictiva capaz de generar dependencia y que se relaciona con más de 200 problemas de salud (Rehm et al., 2017; World Health Organization, 2018). El consumo de alcohol es el séptimo factor de riesgo tanto para las muertes como para la pérdida de Años de Vida Ajustados por Discapacidad. El único consumo de alcohol que minimiza la pérdida de salud es cero (GBD 2016 Risk Factors Collaborators, 2017).

Alcohol y riesgo cardiovascular

Aunque se ha señalado un efecto beneficioso de dosis bajas de alcohol en cardiopatía isquémica e ictus trombótico, la mayoría de los estudios que lo hacen son observacionales y no contextualizan este efecto dentro de las consecuencias sobre la salud global que tiene el consumo (Brien, Ronksley, Turner, Mukamal y Ghali, 2011). La relación entre consumo de alcohol y riesgo cardiovascular es compleja y multifactorial, habiéndose descrito diversos sesgos que pueden modificar esta relación. De hecho, sabemos que los consumos intensivos aumentan el riesgo de infarto (Leong et al., 2014) y que los consumos de más de 30g/día incrementan el riesgo de otras enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial, fibrilación auricular, miocardiopatía alcohólica o insuficiencia cardíaca (Mukamal y Lazo, 2017). Un estudio publicado en 2015 reveló que con dosis superiores a 10 g/día en mujeres o 20 g/día en hombres, el riesgo de infarto disminuía un 24% pero el riesgo de cáncer aumentaba un 51% (Smyth et al., 2015). El posible beneficio cardiovascular queda lejos de compensar la mortalidad por el conjunto de causas (Wood et al., 2018).

Recibido: Junio 2020; Aceptado: Octubre 2020.

Enviar correspondencia a: Xisca Sureda Llull, BPharm, MPH, PhD.

Universidad de Alcalá. Crta. de Madrid-Barcelona, Km. 33.600. Alcalá de Henares, Madrid, 28871 España. Tel: +34 918854573.

E-mail: francisca.sureda@uah.es.

Alcohol y cáncer

Siendo el cáncer una de las principales causas de morbilidad, es fundamental tener en cuenta los estudios sobre alcohol y cáncer para comprender la complejidad de la relación alcohol-enfermedad. Pequeñas cantidades de alcohol aumentan el riesgo de algunos de los tipos de cáncer más frecuentes en la población general (cómo el de colon (Cho, Lee, Rimm, Fuchs y Giovannucci, 2012), esófago (Matejic, Gunter y Ferrari, 2017) o mama (Shield, Soerjomataram y Rehm, 2016). Algunos estudios que hablan de un posible efecto “beneficioso” del alcohol para determinadas enfermedades cardiovasculares, en realidad ocultan el efecto cancerígeno del principal metabolito del alcohol, el acetaldehído, relacionado con la aparición de diversos tipos de cáncer (Singh, Arcaroli, Thompson, Messersmith y Vasiliou, 2015). Se estima que el riesgo de cáncer digestivo aumenta un 10-30% por cada 20 g /día de consumo de alcohol. La evidencia también indica que el 10% de los cánceres en hombres y el 3% en mujeres están relacionados con el alcohol, siendo la tasa media de supervivencia de estos cánceres a los 5 años del 50%. La IARC (International Agency for Research on Cancer) incluye el alcohol como un carcinógeno del Grupo A para el que no existe un nivel seguro de exposición (International Agency for Research on Cancer, 2012).

Limitaciones de las revisiones sistemáticas sobre alcohol y mortalidad

Algunos metaanálisis señalan una asociación positiva, entre la mortalidad y bajos umbrales de consumo de alcohol. Sin embargo, estos resultados no pueden interpretarse sin tener en cuenta muchas de las limitaciones de los estudios primarios en los que se apoyan (Stockwell et al., 2016): 1) Sesgo de clasificación (mezclar ex bebedores con no bebedores); 2) Sesgo por omisión de consumo intensivo; 3) Sesgo por omisión de variables de confusión (nivel socioeconómico, actividad física y alimentación); 4) Sesgo de selección y generalización (confundir mortalidad por una enfermedad con la global); 5) Sesgo de publicación (sobre representación de estudios de riesgo cardiovascular) y 6) Sesgo por publicación incentivada (conflictos de interés con la industria). Además, muchos estudios se basan en muestras poco representativas de la población general. No incluyen, por las dificultades de seguimiento que comportan, a grupos de alto riesgo para el alcohol, como población marginada o institucionalizada y estratos de población de nivel socioeconómico muy bajo. Por todas estas limitaciones, para establecer un umbral de consumo de bajo riesgo deberían considerarse solamente aquellos estudios libres de los sesgos que acabamos de comentar.

El cambio de paradigma

La revisión de los estudios de cohortes **más recientes** libres de sesgos indican que los niveles a partir de los que se evidencia un aumento significativo del riesgo de mortalidad oscilan entre 20 y 60 g/día de consumo de alcohol para hombres y entre 12 y 20 g/día para mujeres (Ministerio de Sanidad, 2020). Estos datos proceden de la revisión de estudios publicados entre 2015 y 2019, que utilizan como población de referencia a los que no consumieron alcohol a lo largo de su vida (excluyendo los ex-bebedores) y que proporcionan resultados ajustados en función de variables de confusión como tabaquismo, índice de masa corporal y nivel socioeconómico. Además, están en consonancia con las cifras que se dan en otros países y se alinean con las recomendaciones de algunos de los artículos más relevantes en los que se señala que los niveles de consumo de alcohol de bajo riesgo para el entorno cultural europeo deberían ser de 15-20 g/día en hombres y 8-10 g/ día en mujeres (Shield et al., 2017). Estas diferencias en el consumo según sexo vienen determinadas por las diferencias en los niveles de alcohol deshidrogenasa y por la capacidad metabólica.

El cambio de paradigma implica que ningún profesional debe recomendar el consumo de alcohol por ningún motivo de salud. Aunque pueda disminuir ligeramente el riesgo de una enfermedad en concreto, no mejorará el pronóstico global del paciente. Los límites de consumo de bajo riesgo de alcohol deberían situarse en 20 g/día en hombres y 10 g/día en mujeres asumiendo que no hay un riesgo cero. Debe transmitirse a la población la idea que lo más beneficioso para la salud es no consumir alcohol o hacerlo en unas dosis más bajas que las aceptadas hasta la fecha. En diciembre de 1995 la OMS organizó una Conferencia en París con el título *Alcohol, less is better* (World Health Organization. Regional Office for Europe & Anderson, 1996). 25 años más tarde la evidencia científica se acumula para confirmarlo y promover ese cambio de paradigma: Alcohol, cuanto menos, mejor.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Referencias

- Brien, S. E., Ronksley, P. E., Turner, B. J., Mukamal, K. J. y Ghali, W. A. (2011). Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 342, d636. doi:10.1136/bmj.d636.
- Cho, E., Lee, J. E., Rimm, E. B., Fuchs, C. S. y Giovannucci, E. L. (2012). Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer. *The Ameri-*

- can Journal of Clinical Nutrition*, 95, 413-419. doi:10.3945/ajcn.111.022145.
- GBD 2016 Risk Factors Collaborators, G. (2017). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390, 1345-1422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8.
- International Agency for Research on Cancer. (2012). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100E. Consumption of Alcoholic Beverages*. Lyon, France. Recuperado de <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/>.
- Leong, D. P., Smyth, A., Teo, K. K., McKee, M., Rangarajan, S., Pais, P., ... Yusuf, S. (2014). Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: Observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation*, 130, 390-398. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007627.
- Matejicic, M., Gunter, M. J. y Ferrari, P. (2017). Alcohol metabolism and oesophageal cancer: A systematic review of the evidence. *Carcinogenesis*, 38, 859-872. doi:10.1093/carcin/bgx067.
- Ministerio de Sanidad. (2020). *Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol. Actualización del riesgo relacionado con los niveles de consumo de alcohol, el patrón de consumo y el tipo de bebida*. Madrid.
- Mukamal, K. y Lazo, M. (2017). Alcohol and cardiovascular disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 356, j134. doi:10.1136/bmj.j1340.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2019). *INFORME 2019 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES), 1995-2017*. Recuperado de http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019_Informe_EDADES.pdf.
- Rehm, J., Gmel, G. E., Gmel, G., Hasan, O. S. M., Imtiaz, S., Popova, S., ... Shuper, P. A. (2017). The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease - an update. *Addiction*, 112, 968-1001. doi:10.1111/add.13757.
- Shield, K. D., Gmel, G., Gmel, G., Mäkelä, P., Probst, C., Room, R. y Rehm, J. (2017). Life-time risk of mortality due to different levels of alcohol consumption in seven European countries: implications for low-risk drinking guidelines. *Addiction*, 112, 1535-1544. doi:10.1111/add.13827.
- Shield, K. D., Soerjomataram, I. y Rehm, J. (2016). Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40, 1166-1181. doi:10.1111/acer.13071.
- Singh, S., Arcaroli, J., Thompson, D. C., Messersmith, W. y Vasiliou, V. (2015). Acetaldehyde and retinaldehyde-metabolizing enzymes in colon and pancreatic cancers. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 815, 281-294. doi:10.1007/978-3-319-09614-8_16.
- Smyth, A., Teo, K. K., Rangarajan, S., O'Donnell, M., Zhang, X., Rana, P., ... Yusuf, S. (2015). Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: A prospective cohort study. *Lancet*, 386, 1945-1954. doi:10.1016/S0140-6736(15)00235-4.
- Stockwell, T., Zhao, J., Panwar, S., Roemer, A., Naimi, T. y Chikritzhs, T. (2016). Do "moderate" drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 77, 185-198. doi:10.15288/jsad.2016.77.185.
- Wood, A. M., Kaptoge, S., Butterworth, A., Nietert, P. J., Warnakula, S., Bolton, T., ... Thompson, S. (2018). Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*, 391, 1513-1523. doi:10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
- World Health Organization. Regional Office for Europe y Anderson, P. (1996). *Alcohol: less is better: report of the WHO European Conference - Health, Society and Alcohol, Paris, 12-14 December 1995*. World Health Organization. Regional Office for Europe.
- World Health Organization. (2018). Global status report on alcohol and health 2018. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1>.

Paradigm shift in the relationship between alcohol and health: the less, the better

Cambio de paradigma en la relación alcohol y salud: cuanto menos, mejor

RODRIGO CÓRDOBA-GARCÍA*, XISCA SUREDA**,***,****,*****,
LUIS SORDO*****,*****, ANTONI GUAL*****,*****.

* Departamento de Medicina, Facultad de Medicina. Centro de Salud Universitario Delicias Sur, Zaragoza.

** Grupo de Investigación en Salud Pública y Epidemiología, Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá, Madrid.

*** Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Escuela Graduada de Salud Pública, City University of New York, N.Y.

**** Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

***** Consorcio de Investigación Biomédica en Enfermedades Respiratorias, CIBER en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid.

***** Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil, Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

***** CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

***** Unidad de Conductas Adictivas. Hospital Clínic, Barcelona.

***** IDIBAPS, Barcelona.

***** Red de Trastornos Adictivos. I. Carlos III, Madrid.

The consumption of alcoholic beverages is deeply rooted in Western culture and plays a part in most traditions and celebrations. However, this consumption is not without risks, depending on the amount, frequency and pattern of consumption, as well as the characteristics of the consumer, such as age, sex and some health conditions. Despite the accumulation of evidence in scientific research regarding the toxicity of alcohol, the pressure to drink continues to increase. This requires a redefinition of the limits of low-risk consumption by the health authorities.

Alcoholic drinks are consumed daily by 7.4% of the Spanish adult population (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2019). Alcohol is an addictive substance capable of causing dependence and is related to over 200 health problems (Rehm et al., 2017; World Health Organization, 2018). Alcohol use is the seventh biggest risk factor for both death and loss of disability-adjusted years of life. The only alcohol use that minimizes loss of health is zero (GBD 2016 Risk Factors Collaborators, 2017).

Alcohol and cardiovascular risk

Although low doses of alcohol have been shown to have a beneficial effect in ischemic heart disease and thrombotic stroke, most of the studies reporting this are observational and do not contextualize this effect within the consequences that alcohol use has on global health (Brien, Ronsley, Turner, Mukamal & Ghali, 2011). The relationship between drinking and cardiovascular risk is complex and multifactorial, with various biases described in the literature of how this relationship may be modified. Indeed, we know that binge drinking increases the risk of heart attack (Leong et al., 2014) and that drinking over 30g/day increases the risk of other cardiovascular diseases such as arterial hypertension, atrial fibrillation, alcoholic cardiomyopathy or heart failure (Mukamal & Lazo, 2017). A study published in 2015 revealed that with doses above 10 g/day in women or 20 g/day in men, the risk of heart attack fell by 24%, but the risk of cancer rose by 51% (Smyth et al., 2015). The possible cardiovascular benefit does not come close to offsetting mortality from all causes (Wood et al., 2018).

Received: June 2020; Accepted: October 2020.

Corresponding author: Xisca Sureda Llull, BPharm, MPH, PhD.

Universidad de Alcalá. Crta. de Madrid-Barcelona, Km. 33.600. Alcalá de Henares, Madrid, 28871 España. Tel: +34 918854573.

E-mail: francisca.sureda@uah.es.

Alcohol and cancer

As cancer is one of the main causes of morbidity and mortality, it is essential to take into account studies on alcohol and cancer if the complexity of the alcohol-disease relationship is to be understood. Small amounts of alcohol increase the risk of some of the most common cancers in the general population, such as colon (Cho, Lee, Rimm, Fuchs & Giovannucci, 2012), esophagus (Matejcic, Gunter & Ferrari, 2017) or breast cancer (Shield, Soerjomataram & Rehm, 2016). Some studies reporting a possible “beneficial” effect of alcohol on certain cardiovascular diseases actually hide the carcinogenic effect of the main metabolite of alcohol, acetaldehyde, in relation to the appearance of various types of cancer (Singh, Arcaroli, Thompson, Messersmith & Vasiliou, 2015). It is estimated that the risk of digestive cancer increases 10-30% for every 20 g/day of alcohol use. Evidence also indicates that 10% of cancers in men and 3% in women are alcohol-related, with the median 5-year survival rate for such cancers being 50%. The IARC (International Agency for Research on Cancer) lists alcohol as a Group A carcinogen for which there is no safe level of exposure (International Agency for Research on Cancer, 2012).

Limitations of systematic reviews on alcohol and mortality

Some meta-analyses indicate a positive association between mortality and low alcohol-use thresholds. However, such results cannot be interpreted without taking into account many of the limitations of the primary studies on which they are based (Stockwell et al., 2016): 1) Classification bias (combining ex-drinkers and non-drinkers); 2) Bias by omitting binge drinking; 3) Bias by omitting confounding variables (socioeconomic level, physical activity and diet); 4) Selection and generalization bias (confusing disease mortality with global mortality); 5) Publication bias (in the representation of cardiovascular risk studies) and 6) Bias due to industry-sponsored publication (conflicts of interest). Furthermore, many studies are based on samples which are not very representative of the general population. Because of the difficulties in follow-up that would be involved, they do not include groups at high risk of alcohol-related harm, such as marginalized or institutionalized populations and population strata of very low socioeconomic level. Given all these limitations, only studies free of the above biases should be considered when establishing a low-risk consumption threshold.

The paradigm shift

A review of the most recent bias-free cohort studies indicates that the levels above which a significant increase in mortality risk is evidenced range from 20 to 60 g/day of

alcohol for men and 12 to 20 g/day for women (Ministerio de Sanidad, 2020). These data come from a review of studies published between 2015 and 2019 which used people who had never drunk alcohol (excluding ex-drinkers) as the reference population and which provided results adjusted for confounding variables such as smoking, body mass index, and socioeconomic status. Furthermore, the results are similar to the figures given in other countries and are aligned with the recommendations of some of the most relevant articles stating that the levels of low-risk alcohol use for the European cultural environment should be of 15-20 g/day in men and 8-10 g/day in women (Shield et al., 2017). The differences in consumption by sex are determined by differences in alcohol dehydrogenase levels and by metabolic capacity.

A paradigm shift would entail that no professional should recommend the consumption of alcohol for any health reason. Although it may decrease the risk of a particular disease slightly, it will not improve the overall prognosis of the patient. Low risk alcohol consumption limits should be 20 g/day for men and 10 g/day for women, assuming there is no zero risk. The idea must be transmitted to the population that the greatest benefit to health is derived from not drinking alcohol at all or doing so in lower quantities than those accepted to date. In December 1995 the WHO organized a Conference in Paris with the title ‘Alcohol, less is better’ (World Health Organization. Regional Office for Europe & Anderson, 1996). Twenty-five years later, scientific evidence has accumulated to confirm this and promote this paradigm shift: Alcohol, the less, the better.

Conflicts of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Bibliography

- Brien, S. E., Ronksley, P. E., Turner, B. J., Mukamal, K. J. & Ghali, W. A. (2011). Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 342, d636. doi:10.1136/bmj.d636.
- Cho, E., Lee, J. E., Rimm, E. B., Fuchs, C. S. & Giovannucci, E. L. (2012). Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 413-419. doi:10.3945/ajcn.111.022145.
- GBD 2016 Risk Factors Collaborators, G. 2016 R. F. (2017). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease

- Study 2016. *Lancet*, 390, 1345-1422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8.
- International Agency for Research on Cancer. (2012). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100E. Consumption of Alcoholic Beverages*. Lyon, France. Retrieved at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/>.
- Leong, D. P., Smyth, A., Teo, K. K., McKee, M., Rangarajan, S., Pais, P., ... Yusuf, S. (2014). Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: Observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation*, 130, 390-398. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007627.
- Matejicic, M., Gunter, M. J. & Ferrari, P. (2017). Alcohol metabolism and oesophageal cancer: A systematic review of the evidence. *Carcinogenesis*, 38, 859-872. doi:10.1093/carcin/bgx067.
- Ministerio de Sanidad. (2020). *Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol. Actualización del riesgo relacionado con los niveles de consumo de alcohol, el patrón de consumo y el tipo de bebida*. Madrid.
- Mukamal, K. & Lazo, M. (2017). Alcohol and cardiovascular disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 356, j134. doi:10.1136/bmj.j1340.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2019). *INFORME 2019 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES), 1995-2017*. Retrieved at http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019_Informe_EDADES.pdf.
- Rehm, J., Gmel, G. E., Gmel, G., Hasan, O. S. M., Imtiaz, S., Popova, S., ... Shuper, P. A. (2017). The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease - an update. *Addiction*, 112, 968-1001. doi:10.1111/add.13757.
- Shield, K. D., Gmel, G., Gmel, G., Mäkelä, P., Probst, C., Room, R. & Rehm, J. (2017). Life-time risk of mortality due to different levels of alcohol consumption in seven European countries: implications for low-risk drinking guidelines. *Addiction*, 112, 1535-1544. doi:10.1111/add.13827.
- Shield, K. D., Soerjomataram, I. & Rehm, J. (2016). Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40, 1166-1181. doi:10.1111/acer.13071.
- Singh, S., Arcaroli, J., Thompson, D. C., Messersmith, W. & Vasiliou, V. (2015). Acetaldehyde and retinaldehyde-metabolizing enzymes in colon and pancreatic cancers. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 815, 281-294. doi:10.1007/978-3-319-09614-8_16.
- Smyth, A., Teo, K. K., Rangarajan, S., O'Donnell, M., Zhang, X., Rana, P., ... Yusuf, S. (2015). Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: A prospective cohort study. *Lancet*, 386, 1945-1954. doi:10.1016/S0140-6736(15)00235-4.
- Stockwell, T., Zhao, J., Panwar, S., Roemer, A., Naimi, T. & Chikritzhs, T. (2016). Do "moderate" drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 77, 185-198. doi:10.15288/jsad.2016.77.185.
- Wood, A. M., Kaptoge, S., Butterworth, A., Nietert, P. J., Warnakula, S., Bolton, T., ... Thompson, S. (2018). Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*, 391, 1513-1523. doi:10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
- World Health Organization. Regional Office for Europe & Anderson, P. (1996). *Alcohol: less is better: report of the WHO European Conference - Health, Society and Alcohol, Paris, 12-14 December 1995*. World Health Organization. Regional Office for Europe.
- World Health Organization. (2018). Global status report on alcohol and health 2018. Retrieved at <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1>.

